Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. A. Sigel)

VERSUCHE ZUR DIÄTABHÄNGIGEN KONKREMENTBILDUNG BEI DER RATTE

Der Mineralgehalt des Skeletts und verschiedener Organe nach befristeter Fehlernährung bei der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Bernhard Viehbeck
aus Winhöring/Obb.

1975

Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. A. Vogel)

VERSUCHE ZUR DIÄTABHÄNGIGEN KONKREMENTBILDUNG BEI DER RATTE

Der Mineralgehalt des Serums und verschiedener Organe nach beliebiger Fütterung bei der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Bernhard Vielhaeck
aus Winhöring/Obb.

Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie
der Universität Erlangen - Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. A. Sigel)

VERSUCHE ZUR DIÄTABHÄNGIGEN KONKREMENTBILDUNG BEI DER RATTE

Der Mineralgehalt des Skeletts und verschiedener Organe nach befristeter Fehlernährung bei der Ratte

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Bernhard Viehbeck
aus Winhöring/Obb.

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Priv.-Doz. Dr. Dr. P.O. Schwille

Korreferent: Prof. Dr. A. Sigel

Tag der mündlichen Prüfung: o5. August 1975

Herrn Priv. Doz. Dr. Dr. P.O. Schwille bin ich für die Überlassung des Themas und die mir gewährte Hilfe und Unterstützung zu großem Dank verpflichtet.

Ebenso danke ich Frau K. Schwille für die technische Anleitung und Hilfe.

INHALT

	Seite
Einführung	1
Problemstellung	3
Material und Methoden	3
Ergebnisse	7
Diskussion	12
Zusammenfassung	16
Abbildungen und Tabellen	19
Literaturverzeichnis	27
Lebenslauf	31

EINFÜHRUNG

Über morphologische und funktionelle Bindeglieder zwischen gastrointestinalen Hormonen und Nierenstoffwechsel unter dem Einfluß fehlformulierter Grunddiät und deren Assoziation mit Nephrocalcinose oder Harnwegskonkrementen ist unser Wissen mangelhaft. Die Existenz einer enteroinsulären hormonellen Achse unter dem modifizierenden Einfluß exogener Nahrungsfaktoren wird jedoch angenommen (1, 2). Pankreasglucagon ist bei Diabetes mellitus erhöht (3, 4). Neutralfette (5) und Aminosäuren (6) gelten als natürliche Stimuli. Außerdem finden sich beim Versuchstier und Menschen höhere Plasmakonzentrationen unter verschiedenen äußeren Bedingungen wie Hunger (7), körperlichen Anstrengungen (8), Stress-Situationen wie Infekte (9), Trauma und Verbrennungen (10, 11), Fesselungen (12).

Unklar ist bisher, ob Glucagon eine Bedeutung bei der Regulation des Mineralstoffwechsels in vivo zukommt. Mehrere Berichte dokumentieren, daß primärer Hyperparathyreoidismus mit Calciumlithiasis der abführenden Harnwege oder Nephrocalcinose eine Hyperglucagonämie aufweist (13, 14, 15, 16).

In einer Parallelstudie (17) fanden wir eine relative

(im Verhältnis zum nachweisbaren Insulin) oder absolute Hyperglucagonämie im Tierversuch (Ratten), wenn eine isokalorische, jedoch von der Norm abweichend formulierte Diät (Fehlernährung), verabreicht wird. Renale Verkalkungen traten nicht auf (lichtmikroskopisch), wenn den Tieren entweder normales oder KH-reiches Futter während 3 Wochen angeboten wurde. Umgekehrt fanden sich extreme Verkalkungen unter Mg-armer und - in geringerem Umfang - unter atherogener Diät. Der Mineralgehalt der Niere (Ca, Phosphat, Mg) war lediglich nach atherogener Fütterung im Sinne einer Verkleinerung des Verhältnisses Phosphat zu Ca verändert. Da unter Fehlernährung außerdem eine Tendenz zur Hypercalcämie zu beobachten ist, die eine Beteiligung der Nebenschilddrüsen widerspiegeln könnte, mußte eine Verschiebung der Skelettmineralien ebenfalls angenommen werden.

PROBLEMSTELLUNG

In der folgenden Arbeit wurden daher folgende Fragen studiert:

1. Finden sich nach Fehlernährung Veränderungen im Verhältnis Knochenasche zu Trockengewicht und auf welche Mineralanteile gehen diese zurück ?

2. Wie verändern sich die Mineralien in anderen parenchymatösen Organen außer der Niere, etwa in der Leber und im Herzen. Spiegelt der Mineralgehalt des Herzens lediglich allgemeine Veränderungen innerhalb der quergestreiften Muskulatur wider ?

3. Welche Folgerungen müssen aus den beobachteten Veränderungen bezüglich der endokrinen Kontrolle des Mineralstoffwechsels unter Fehlernährung gezogen werden ?

MATERIAL UND METHODEN

1. Versuche mit verschiedener Grunddiät an intakten Tieren:

   Männliche Wistarratten (Mus-Rattus, Brunnthal; SPF) wurden in Gruppen zu je 20 - 25 randomisiert und während 21 Tagen im Stoffwechselkäfig an unterschiedliche isokalorische Grunddiät (Altromin, Lage) mit

konstantem Gehalt (Ausnahme: Mg-Diät) an Mineralien und Vitaminen[1] adaptiert:

Gruppe	N:	normale Labordiät	(C 1000)[2]
"	Mg:	magnesiumarm	(C 1035)
"	AT:	atherogen	(C 1014)
"	P:	proteinreich	(C 1001)
"	CH:	kohlenhydratreich	(C 1010)

Die Bewertung des Einflusses der Mg-armen Diät erschien begründet, da Mg-Entzug bei der Ratte modellartig unter den Zeichen eines milden Hyperparathyreoidismus zur Nephrocalcinose führt (18, 19). Bis zum 13. Tag wurde deionisiertes Wasser ad libitum gereicht. Dann wurden die Gruppen aufgeteilt: eine Hälfte bekam weiterhin deionisiertes Trinkwasser allein (= Untergruppen C), die andere wurde auf 0,45-prozentige NaCl-Lösung gesetzt in der Absicht, das extrazelluläre Volumen zu expandieren (Untergruppen V) bzw. die Konzentration des ionisierten Calciums und der Glukose im Serum permanent zu senken.

---

1) Mineralien (in g/1000 g Diät): $CaCO_3$ 14,0; $CaHPO_4$ 14,0; K_2HPO_4 sicc. 10,0; NaCl 8,0; Na_2HPO_4 sicc. 7,0; $MGSO_4 \cdot 7H_2O$ 5,0.

Vitamine (in 1000 g Diät): A 15000 IE; D_3 500 IE; E 150 mg; C 20 mg.

2) Enthält (in Prozent): Casein 22,0; Stärke DAB 6 53,0; Saccharose 10,0; Sojaöl raff. 3,0; Cellulosepulver 4,0; Mineralien und Spurenelemente 6,0; Vitamine 2,0.

Als zusätzlichen alphatropen Stimulus enthielt die NaCl-Lösung 4 mM/l Arginin und Histidin[1], entsprechend 3oo mOsm/l, pH 7,35.

2. Versuche mit Normaldiät bei verändertem Funktionszustand der Pankreasinseln:

Drei Gruppen zu je 8 - 12 Tieren wurden, wie oben beschrieben, während 21 Tagen auf normaler Labordiät (1ooo) gehalten. Eine Gruppe diente als Kontrollgruppe, bei einer weiteren wurde durch Injektion von 65 mg/kg Streptotozin (Upjohn, Kalamazoo) in die Schwanzvene ein Diabetes mellitus erzeugt (B-Läsion). Bei der dritten wurde nach dem Vorgehen von Okuda und Grollman (2o) eine 6-wöchige Vorbehandlung mit Neutralrot (Merck-Darmstadt) durchgeführt (A-Läsion). Ab 13. Tag wurde das deionisierte Trinkwasser durch 4 mM/l Arginin und Histidin angereichert. Alle Untersuchungen wurden während eines Jahres durchgeführt, wobei die Studien an Tieren mit Inselläsion, kohlenhydrat- und proteinreicher Diät in die Zeit zwischen Juni und November fielen. Der Tag-Nachtrhythmus war erhalten, die Raumtemperatur betrug konstant 22°C, relative Luftfeuchtigkeit 5o - 65 Prozent.

---

1) Der Firma Pfrimmer & Co., Erlangen, sind wir für Herstellung und Überlassung von Aminosäuren-Präparationen zu Dank verpflichtet.

Alle Tiere wurden am 22. Tag nach einer Nüchternperiode von 15 Stunden mit Inactin (Promonta, Hamburg; 100 mg/kg i.p.) narkotisiert, laparotomiert und Blut aus der V. cava inf. in vorgekühlte (4° C) Röhren entnommen, die Proteasenhemmer (EDTA-Trasylol) enthielten (21). Anschließend wurden die Organproben in folgender Reihe entnommen: linke Niere, Leber, Herz, linke Tibia in toto. Alle Proben wurden in eiskalter Perchlorsäure (0,6 n) homogenisiert (Mini-Potter), vollständig naß verascht, auf konstantes Volumen gebracht und bis zur Untersuchung tiefgefroren gelagert.

Analytische Bestimmungen:

Plasma-Glucagon wurde radioimmunologisch nach Aguilar-Parada et al. (21) unter Verwendung des für Pankreasglucagon spezifischen Antikörpers 30 K (Dallas Diabetes Foundation), bestimmt. Die Kreuzreaktion mit glucagonähnlicher Aktivität aus der Duodenalwand (GLJ) betrug in unserem Labor bei Simultanmessungen im Blut der V. pancreatico-duodenalis und V. portae (Hund) weniger als 10 %. Das nachgewiesene Glucagon (s. Ergebnisse) repräsentiert nicht wahres Glucagon (MG 3500), d.h. der von Weir et al. (22) beschriebene unspezifische Plasma-Inhibitor, der wahrscheinlich mit "big glucagon" identisch ist (23), wurde nicht subtrahiert.

Die Knochenproben wurden peinlich sauber von allen anhängenden Weichteilen befreit, in Tetrachlorkohlenstoff 24 h entfettet, und bis zur Gewichtskonstanz bei 105° C getrocknet. Nach Erstellung des Trockengewichts wurden sie in einem Muffelofen bei 600° C während 24 h verascht, und dann die Asche gewogen. Zur Bestimmung der Mineralien wurde sie in 6 n HCl aufgelöst. Ca und Mg wurden mittels Atomabsorptionsphotometrie, anorganisches Phosphat wurde nach Chen et al. (24) bestimmt.

Statistik:

Die Prüfung auf Heterogenität der Stichproben erfolgte getrennt für die Diätversuche (N, Mg, HT, P, CH; jeweils Gruppen C und V) und Inselversuche (C^{+}, D, α) mittels Test nach Kruskal-Wallis (25), auf signifikante Gruppenunterschiede mittels parameterfreiem Wilcoxon-Test (25).

ERGEBNISSE

1. Körperlicher Befund:

   In der Tab. 1 sind Anfangsgewicht und dessen prozentuale Änderungen während der Versuche wiedergegeben. Verabreichung atherogener Diät bewirkt neben einer stärkeren Gewichtsabnahme mäßigen Haarausfall. Das Gesamtprotein aller Tiere spricht aber gegen die Annahme, daß diese oder andere sich im protrahierten

Hungerzustand befanden.

2. Konzentration von Pankreasglucagon im Plasma (Tab. 2):
   Es kann klar gezeigt werden, daß Glucagon unter Normaldiät niedriger ist, verglichen mit den höheren Durchschnittswerten in den anderen Gruppen. Dieser Befund unterstützt die morphologischen Ergebnisse der Parallelstudie (17), in welchem sich eine nicht lineare Beziehung zwischen zirkulierendem Glucagon und dem Quotient A/B - Zellen errechnen ließ. Bei diabetischen Tieren ist Glucagon gering erhöht. Es ist aber umgekehrt bei Tieren mit A-Läsion nicht erniedrigt.

3. Das Verhältnis Aschegewicht / Trockengewicht in der Tibia (Abb. 1):
   Hier zeigt sich, daß lediglich nach KH-reicher und Protein-reicher Fütterung eine beträchtliche Erniedrigung des Quotienten erreicht wird ($p < 0{,}001$). Diese Reduktion des Quotienten ist nicht auf einen niedrigeren Ascheanteil, sondern auf erheblich höheres Trockengewicht in den beiden Gruppen zurückzuführen. Das gleiche gilt für die diabetischen Tiere, während umgekehrt nach einer Läsion an der A-Zelle das Trockengewicht konstant bleibt, der Ascheanteil jedoch zunimmt.

4. Skelett-Mineralien (Tab. 3):

Der wichtigste Befund ist die Zunahme des Verhältnisses Ca-Gehalt/Mg-Gehalt, wenn den Tieren eine abnormal formulierte Diät angeboten wird. Dieser Befund ist nur angedeutet bei diabetischen Tieren, erreicht jedoch seinen Maximalwert, wenn an der A-Zelle eine Läsion gesetzt wurde.

Die Erhöhung des Quotienten geht sowohl auf eine Erhöhung des Ca-Anteils pro g Asche zurück, als auch auf eine gleichzeitige Reduktion des Mg-Anteils in allen nicht normal ernährten Gruppen. Letztere Feststellung gilt mit Einschränkung (N-Diät, Arginin-Histidin-Zulage) auch für das anorganische Phosphat.

5. Mineralgehalt der Nieren (Abb. 2):

Für die Gruppen unter verschiedener Diät gilt, daß Calcium und Magnesium im Nierengewebe stark schwanken. Anorganisches Phosphat bleibt auffällig konstant. In beiden Gruppen der atherogenen Diät (AT) besteht ein Verhältnis Phosphat/Calcium von 2.44 (Mittelwert). Dieser Wert stimmt gut mit dem Anteil der Elemente im Hydroxylapatit überein (2.14) (26) und stützt die Annahme, daß unter atherogener Diät dieses Mineral renal abgelagert wird.

In unserer Parallelstudie (17) fanden sich lichtmikroskopisch nachweisbare Verkalkungen am stärksten ausge-

prägt nach atherogener und Mg-armer Diät. Atherogen gefütterte Tiere zeigten makroskopisch auffällige Konkrementbildung in den abführenden Harnwegen, die sich in der Röntgen-Strukturanalyse[1)] als Tricalciumphosphat erwies.

Dem histologisch stärksten Verkalkungsgrad infolge Mg-Mangel steht ein vergleichsweise unauffälliger Mineralgehalt des Gewebes gegenüber. In den Inselgruppen (C^+, D, α) mit Verkalkungen bereits unter Normaldiät und Aminosäuren-Supplementierung (17) ist der Phosphatgehalt erheblich niedriger als unter jeder anderen Diät.

6. Der Mineralgehalt der Leber (Abb 3):

Wichtigster Befund dieser Darstellung ist die erhebliche Zunahme des Ca-Gehalts und die Reduktion des Phosphatgehalts nach atherogener Diät. In keiner anderen Gruppe wird eine so beträchtliche Verkleinerung des Quotienten P/Ca beobachtet. Ihr am nächsten kommt die proteinreich gefütterte Gruppe, die aber im Gegensatz zur vorgenannten keinen Anstieg des Gewebe-Ca aufweist. Bei diabetischen und Neutralrot-behandelten Tieren nehmen in der Leber sowohl Ca als auch anorganisches Phosphat zu, wodurch sie sich klar von den anderen Gruppen

---

1) Mit freundlicher Unterstützung des Mineralogischen Institutes der Universität Erlangen (PD Dr. Bausch)

unter Fehlernährung abheben.

7. Der Mineralgehalt des Herz- und Skelettmuskels (Abb. 4, 5):

Die Darstellungen zeigen klar, daß die für Niere und Leber beschriebenen Veränderungen sich an den beiden Muskeltypen nur angedeutet manifestieren. Am besten ausgeprägt ist noch das Mineralmuster unter atherogener Diät am Herzen, dem wiederum bezüglich des Ca-Gehaltes die proteinreiche Diät am nächsten kommt. Auffällig ist weiterhin die relative Konstanz der Mineralien im Herzmuskel bei Tieren mit modifiziertem Funktionszustand der Pankreas-Inseln. Für den quergestreiften Muskel ergeben sich keine entscheidend neuen Gesichtspunkte bezüglich des Mineralgehalts. Dies muß in erster Linie auf die starke Streuung der Einzelwerte zurückgeführt werden.

DISKUSSION

Untersuchungen ähnlich der hier beschriebenen, welche sich mit dem Einfluß der Fehlernährung im weitesten Sinn auf den Mineralstoffwechsel beschäftigen, kommen erst in allerjüngster Zeit in die Diskussion. Dem Glucagon könnte dabei eine bisher nicht beachtete Bedeutung zukommen. Diese Vermutung stützt sich auf die jüngst von Anthony und Faloona (27) gemachte Mitteilung, wonach bei Proteinmangel-ernährten Ratten eine Hyperglucagonämie zu beobachten ist. Wie eingangs bereits erwähnt, läßt sich die Zunahme der Glucagon-Konzentration im Plasma in unseren Versuchen deutlich mit einer Zunahme der Hormon-Produktionsstätten (A-Zellen) korrelieren.

Unsere ursprüngliche Annahme, daß Glucagon in der Regulation des Mineralstoffwechsels, unter besonderen in vivo-Bedingungen eine Bedeutung haben kann (siehe Einführung), erfährt dadurch eine erhebliche Stütze. Läßt sich bereits durch befristete Fehlernährung eine Hyperglucagonämie provozieren, so müssen sich Veränderungen an den primären Manifestationsorganen der Glucagonwirkung wie der Leber und dem Skelett objektivieren lassen. Am Skelett besonders deshalb, weil Glucagon eine Calcitonin-unabhängige inhibitorische Wirkung auf die Knochenresorption hat (28). Außerdem stimuliert es bei

verschiedenen Spezies thyreoidales Calcitonin (29).

Die beobachteten Skelettveränderungen, insbesondere der erhebliche Abfall des Tibia-Mg und die relative Zunahme des Ca (Tab. 3), sprechen eindeutig für eine Beteiligung der Nebenschilddrüsen im Sinne eines reaktiven Hyperparathyreoidismus. Diese Vermutung wird auch durch die Hypercalcämie dieser Tiere gestützt, die in unserer Parallelstudie nachweisbar war (17) und die bei Tieren mit der höchsten Glucagonkonzentration (KH-reiche Diät, nicht dargestellt) am stärksten ausgeprägt ist. Unklar ist der Mechanismus, über den Glucagon unter Fehlernährung auf die Nebenschilddrüsen Rückwirkungen hat. Jüngere Untersuchungen dokumentieren, daß Calcitonin die Parathormon-vermittelte Nephrocalcinose der Ratte verhindert (30). Die bei Tieren im Mg-Mangel beobachtete Nephrocalcinose läßt sich außerdem durch orale Verabreichung von Ca günstig beeinflussen (31). In einer jüngsten Studie fanden Jamaguchi et al. (32) unter Calcitonin eine verstärkte Ca-Einlagerung in das Leber-Gewebe. Obwohl dieser letztere Befund sich gut mit unseren Daten der Leber-Mineralien (Abb. 3) vergleichen läßt, muß stark bezweifelt werden, ob eine Glucagon-bedingte Calcitonin-Liberation an den beobachteten Veränderungen der Gewebe- und Skelettmineralien als permissiver Faktor beteiligt ist.
Es liegt die Annahme nahe, daß umgekehrt die Freisetzung

von thyreoidalem Calcitonin zumindest unter atherogener, aber auch unter Mg-armer und proteinreicher Diät gehemmt ist. Zum Beweis dieser Annahme ist jedoch die direkte Messung von Calcitonin im abführenden Schilddrüsen-Venenblut fehlernährter Tiere erforderlich oder eine Korrelation der beobachteten Veränderungen der Mineralablagerungen mit morphologischen bzw. sekretorischen Veränderungen der thyreoidalen C-Zellen (Anzahl, Degranulierung etc). Die Annahme eines Parathormon-Exzesses bei gleichzeitiger Hemmung der Calcitonin-Freisetzung würde zunächst erfordern, daß Glucagon selbst für letztere verantwortlich ist. Genau das Gegenteil aber wurde bisher aus tierexperimentellen Befunden abgeleitet (Cooper), und wird seither allgemein angenommen.

Es müssen deshalb weitere für die jeweilige Diät spezifische Faktoren an der Mineralverschiebung und dem Zustandekommen von Nephrocalcinose und reaktivem Hyperparathyreoidismus beteiligt sein. Ein erster Hinweis ist die Beobachtung von Augustin und Ziegler (33), wonach der Gewebegehalt an cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) bei Kaninchen unter atherogener Diät besonders in der Aorta erheblich zunimmt. Die gleichen Autoren beobachteten auch eine Zunahme der cAMP-Konzentration im Plasma bei gleichzeitig erhöhten Cholesterin und Triglyceriden. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob Parathormon auch den Gehalt an cAMP in anderen Ge-

weben als seinen Hauptangriffsorten Skelett und Nieren beeinflußt. Erst dann können die funktionellen Verknüpfungen zwischen einer atherogenen Grunddisposition, Veränderungen des Mineralgehalts im Gewebe selbst und den an der Ca-Homöostase beteiligten Hormonen besser durchschaubar gemacht werden.

Die vorgelegten Daten zeigen zunächst, daß isokalorische Fehlernährung mit konstantem Gehalt an Mineralien erhebliche Rückwirkungen auf die körpereigene Regulation des Mineralstoffwechsels hat. Im Vordergrund stehen die Organe Leber, Niere und Skelett, weniger stark Herz und quergestreifte Muskulatur. Die klinische Grundlagenforschung sollte diese Beobachtungen in künftigen Untersuchungen stärker als bisher berücksichtigen.

ZUSAMMENFASSUNG

1) Fehlernährung über 21 Tage mit unterschiedlicher Grunddiät (N; Mg; A; P; CH) bewirkt bei der Ratte eine Zunahme der Anzahl an alpha-Zellen in den Pankreasinseln und eine signifikante Zunahme des Verhältnisses von alpha-/beta-Zellen bei Tieren unter atherogener Diät. Die Anzahl der beta-Zellen bleibt konstant.

2) Unter Fehlernährung erhöht sich das Trockengewicht der Ratten-Tibia, ohne gleichzeitige Veränderung des Ascheanteils. Dieser Befund spricht mit Einschränkung für eine Zunahme organischer Matrixsubstanz oder für eine relative Erniedrigung der Skelett-Mineralisation.

3) Die Verteilung der Skelett-Mineralien (Ca, Mg, PO_4) spricht für die Existenz eines regulativen Hyperparathyreoidismus unter befristeter Fehlernährung: Gegenüber Kontrolltieren fällt Knochen-Mg und Knochen-PO_4 immer ab, während das Ca konstant bleibt oder zunimmt.

4) Der Mineralgehalt der Organe unter atherogener Diät ist mit Ausnahme der Niere nicht charakteristisch

verändert. Bei letzterer sieht man ein enges Verhältnis von PO_4/Ca (2,44).

5) Die vorgelegten Ergebnisse lassen vermuten, daß dem Glucagon zumindest bei der Ratte eine Schlüsselfunktion zwischen gastrointestinalen Hormonen und solchen, die den Mineralstoffwechsel direkt kontrollieren, zukommen muß.

LEGENDEN ZU DEN ABBILDUNGEN

Abb. 1: Relatives Verhältnis von Aschegewicht/Trockengewicht der Tibia.

Links unten: Einfluß der Grunddiät allein (N, Mg, A, CH, P).

rechts unten: Zusätzlicher Einfluß von Volumenexpansion und Aminosäuren.

rechts oben: Einfluß der Läsion der α- oder ß-Zelle unter Normaldiät mit Aminosäuren.

() = Anzahl der Versuchstiere, Näheres siehe "Material und Methoden"

$^{\bullet}$: $\alpha < 0{,}05$ $^{\bullet\bullet}$: $\alpha < 0{,}01$ $^{\circ}$: $\alpha < 0{,}001$

(n. Wilcoxon-Rangsummentest (25))

Abb. 2: Mineralgehalt der Nieren (Ca, Mg, PO_4) in mg/g Feuchtgewicht (w.w.). Symbole und Statistik siehe Abb. 1.

Abb. 3: Mineralgehalt der Leber (Ca, Mg, PO_4) in mg/g Feuchtgewicht (w.w.). Symbole und Statistik siehe Abb. 1.

Abb. 4: Mineralgehalt des Herzens (Ca, Mg, PO_4) in mg/g Feuchtgewicht (w.w.). Symbole und Statistik siehe Abb. 1.

Abb. 5: Mineralgehalt des Muskels (Ca, Mg, PO_4) in mg/g Feuchtgewicht (w.w.). Symbole und Statistik siehe Abb. 1.

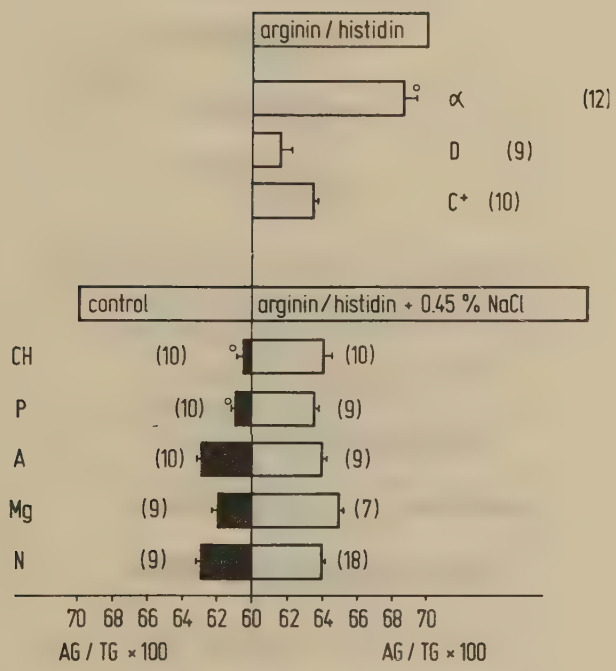
arginin / histidin
α (12)
D (9)
C+ (10)
control
arginin / histidin + 0.45 % NaCl
CH (10) (10)
P (10) (9)
A (10) (9)
Mg (9) (7)
N (9) (18)
70 68 66 64 62 60 62 64 66 68 70
AG / TG × 100
AG / TG × 100

Abb. 1

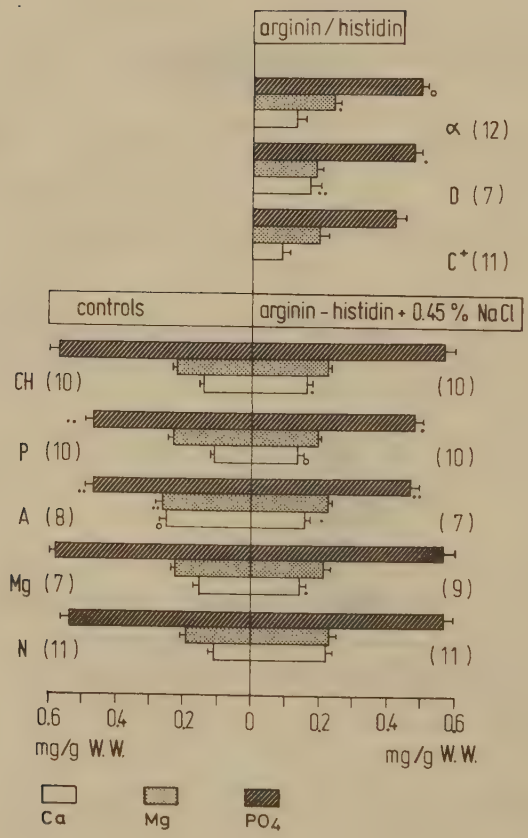
arginin / histidin
α (12)
D (7)
C+ (11)
controls
arginin - histidin + 0.45 % NaCl
CH (10)
(10)
P (10)
(10)
A (8)
(7)
Mg (7)
(9)
N (11)
(11)
0.6
0.4
0.2
0
0.2
0.4
0.6
mg/g W.W.
mg/g W.W.
Ca
Mg
PO4

Abb. 2

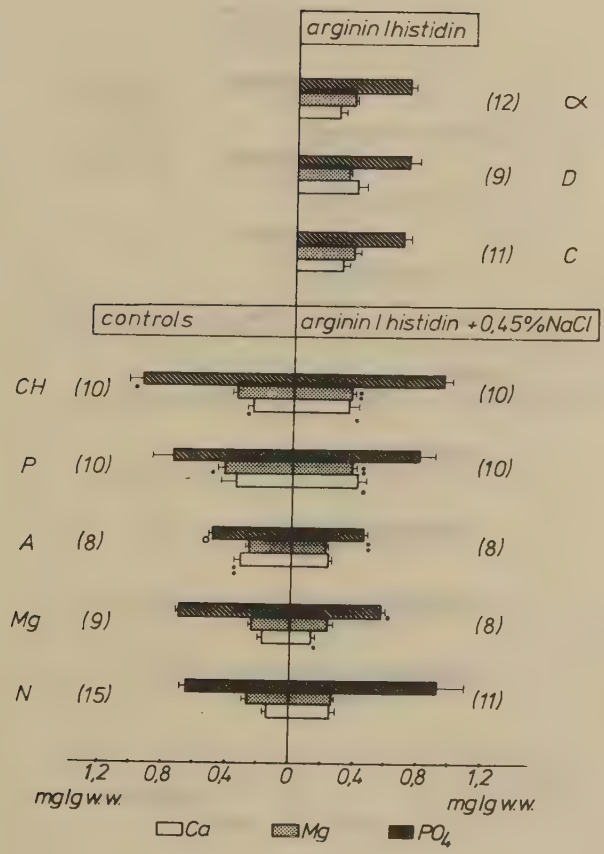
arginin / histidin
(12) α
(9) D
(11) C
controls
arginin / histidin +0,45%NaCl
CH (10)
(10)
P (10)
(10)
A (8)
(8)
Mg (9)
(8)
N (15)
(11)
1,2 0,8 0,4 0 0,4 0,8 1,2
mg/g w.w.
mg/g w.w.
Ca
Mg
PO4

Abb. 3

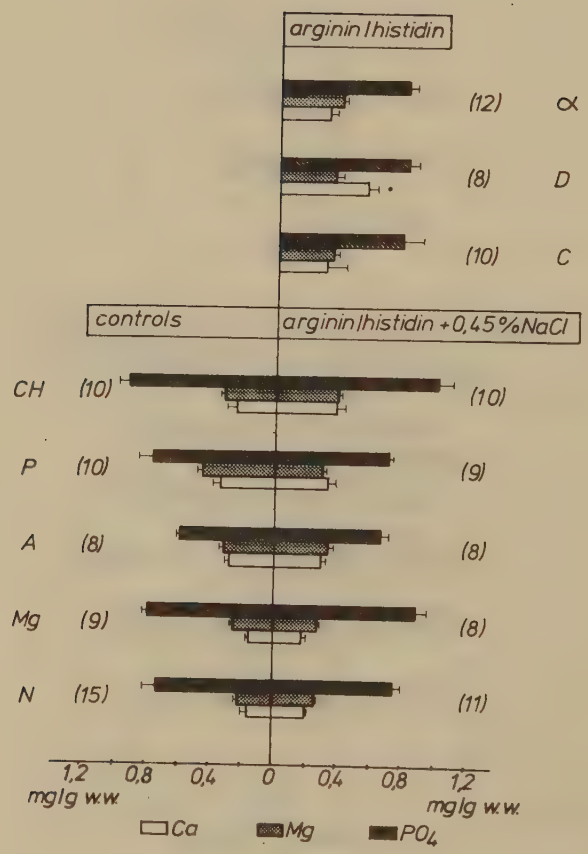
arginin/histidin
(12) α
(8) D
(10) C
controls
arginin/histidin +0,45%NaCl
CH (10)
(10)
P (10)
(9)
A (8)
(8)
Mg (9)
(8)
N (15)
(11)
1,2 0,8 0,4 0 0,4 0,8 1,2
mg/g w.w.
mg/g w.w.
Ca
Mg
PO4

Abb. 4

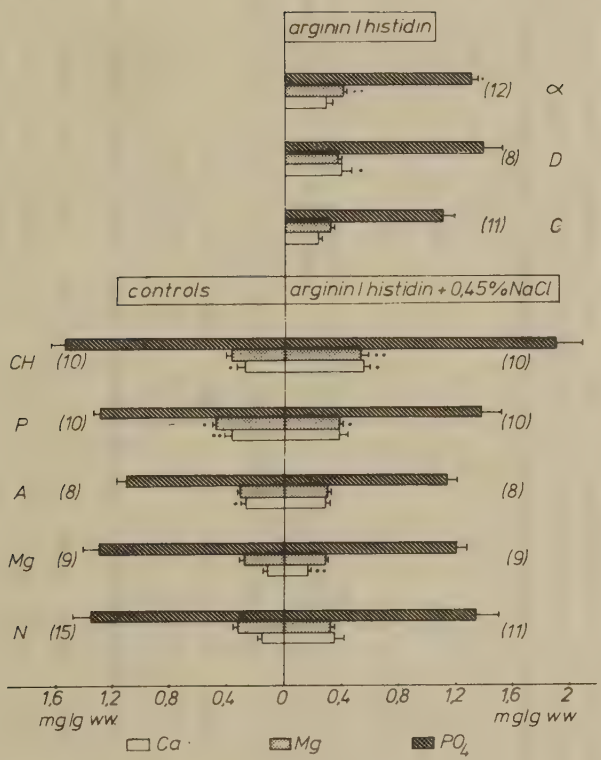
arginin / histidin
(12) α
(8) D
(11) C
controls
arginin / histidin + 0,45% NaCl
CH (10)
(10)
P (10)
(10)
A (8)
(8)
Mg (9)
(9)
N (15)
(11)
1,6 1,2 0,8 0,4 0 0,4 0,8 1,2 1,6 2
mg/g ww
mg/g ww
Ca
Mg
PO4

Abb. 5

Tabelle 1. Das Körpergewicht zu Beginn der Diät- und Inselversuche (10-12 Tiere/Gruppe), dessen versuchsbedingte durchschnittliche Änderung (Prozent) und das Gesamtprotein im Serum bei Versuchsende (22. Tag).
C: Grunddiät allein; A/H: Grunddiät + Volumenexpansion und Arginin/Histidin; C^+, D, α bedeuten Kontrollgruppe, A- und B-Zell-Läsion unter Normaldiät und Trinkwasser-Zulage von Arginin/Histidin. Einzelheiten siehe "Material und Methoden".
N = Normaldiät; Mg = magnesiumarm; A = atherogen; P = proteinreich; CH = kohlenhydratreich

	N		Mg		A		P		CH		N		
	C	A/H	C	A/H	C	A/H	C	A/H	C	A/H	C^+	D	α
Anfangsgewicht	257	297	278	203	207	225	204	181	281	262	269	274	258
g	10	11	17	10	6	10	3	5	7	5	4	12	6
Zu-/Abnahme (Prozent)	-1.9	-8.4	-5.7	14.7	-8.0	-8.0	30.0	54.5	10.3	14.9	6.7	-15.0	-5.8
Geamtprotein	6.12	5.18	5.53	5.79	7.29	7.58	5.29	5.50	5.37	5.50	4.69	5.27	4.96
g/dl	0.27	0.11	0.11	0.13	0.13	0.18	0.08	0.10	0.31	0.15	0.05	0.09	0.11

Tabelle 2. Plasmaglucagon bei unterschiedlicher Diät und unterschiedlichem Funktionszustand der Inselzellen des Pankreas. Symbole siehe Tabelle 1.

	N		Mg		A		P		CH		N + A/H		
	C	A/H	C	A/H	C	A/H	C	A/H	C	A/H	C^+	d	A
pGl	311	204	356	292	406	307	460	392	482	596	256	365	232
pg/ml	29	48	58	26	44	37	48	45	85	100	26	51	22
	(10)	(7)	(9)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(9)	(9)	(10)	(8)	(11)

Tabelle 3. Mineralgehalt (Ca, Mg, PO_4) des Skeletts (Tibia) in mg/g Asche (Mittelwerte ± SEM) und Verhältnis von Ca-/Mg- Gehalt. Symbole und Statistik siehe Tabelle 1 und Abb. 1.

mg/g ash w.	N		Mg		A		P		CH		N + A/H		
	C	A/H	C	A/H	C	A/H	C	A/H	C	A/H	C+	d	A
Ca	348	345	337	397	417	350	411	427	347	324	343	358	502
	21	15	12	20	18	6	26	19	13	14	24	10	56
	(9)	(9)	(9)	(7)	(10)	(9)	(10)	(9)	(10)	(10)	(10)	(9)	(12)
Mg	7.9	7.1	5.4	6.1	6.8	6.5	6.9	6.5	7.1	6.8	7.9	7.7	7.3
	0.3	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.2	0.1	0.3	0.1
	(9)	(9)	(9)	(7)	(10)	(9)	(10)	(9)	(10)	(10)	(10)	(9)	(12)
PO_4	206	129	210	142	142	135	119	127	140	125	221	228	175
	5	5	4	8	11	5	5	6	20	7	2	8	5
	(9)	(9)	(9)	(7)	(10)	(9)	(10)	(9)	(10)	(10)	(10)	(9)	(12)
Ca/Mg	44	48	62	65	61	53	60	65	49	48	43	46	69

LITERATURVERZEICHNIS

1. RAPTIS, S.: Enterohormone und endokrines Pankreas. In: Gastroenterologie und Stoffwechsel, Band 5, 33; Thieme-Verlag, Stuttgart 1974

2. PFEIFFER, E.F., S. RAPTIS and R. FUSSGÄNGER: Gastrointestinal hormones and islet function; VIII. The significance of intestinal modulation of islet function. In: Secretin, Cholecystochinin, Pankreozymin and Gastrin. Ed. by J.E. Jorpes and V. Mutt; Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, p. 298, 1973

3. UNGER, R.H. and L. ORCI: The essential role of glucagon in the pathogenesis of diabetes mellitus. Lancet, January 4, 14, 1975

4. DOBBS, R., H. SAKURAI, H. SASAKI, G. FALOONA, J. VALVERDE, D. BAETENS, L. ORCI and R.H. UNGER: Glucagon: role in the hyperglycemia of diabetes mellitus. Science 187, 544, 1975

5. BÖTTGER, J., R. DOBBS, G. FALOONA and R.H. Unger: The effects of triglyceride absorption upon glucagon, insulin and gut glucagon-like immunoreaktivity. J. Clin. Invest. 52, 2532, 1973

6. MARLISS, E.B., T.T. AOKI and G.F. CAHILL jr.: Glucagon and aminoacid metabolism. In: Glucagon. Molecular Physiology, Clinical and Therapeutic Implications. Ed. by P.J. Lefevre and R.H. Unger; Pergamon Press, Oxford-New York-Toronto-Sydney-Braunschweig; p.259, 1972

7. SAUDEK, C.D., P.R. POULTER and R.A. ARKY: The natriuretic effect of glucagon and its role in starvation. J. Clin. Endocr. Metab. 36, 761, 1973

8. LUYCKX, A.S. and P.J. Lefebvre: Mechanisms involved in the exerciseinduced increase in glucagon secretion in rats. Diabetes 23, 81, 1974

9. ROCHA, D.M., F. SANTEUSANIO, G.R. FALOONA and R.H. UNGER: Abnormal pankreatic alpha-cell function in bacterial infections. N. Engl. J. Med. 288, 700, 1973

10. BLOOM, S.R., P.M. DANIEL, D.J. JOHNSTON, O. OGAWA and O.E. PRATT: Release of glucagon induced by stress. Quart. J. Exp. Physiol. 58, 99, 1973

11. LINDSAY, C.A., D.M. WILMORE, J.A. MOYLAN, G.R. FALOONA and R.H. UNGER: Glucagon and the insulin: glucagon ratio in burns and trauma. Clin. Res. 20, 802, 1972

12. SCHWILLE, P.O., W. SCHELLERER, M. REITZENSTEIN and P. HERMANEK: Hyperglucagonemia, hypocalcemia and diminished gastric blood flow - evidence for a etiological role in stress ulcer of rat. Experientia 30, 824, 1974

13. PALOYAN, E., A.M. LAWRENCE, F.H. STRAUS, D. PALOYAN, P.V. HARPER and D. CUMMINGS: Alpha-cell hyperplasia in calcific pancreatitis associated with hyperparathyroidism. J. Am. Med. Ass. 200, 757, 1967 b

14. - , PALOYAN, D. and P.V. HARPER: The role of glucagon hypersecretion in the relationship of pancreatitis and hyperparathyroidism. Surgery 62, 167, 1967 c

15. SCHWILLE, P.O., D. SCHOLZ, G. HAGEMANN and A. SIGEL: Metabolic and glucose load studies in uric acid, oxalic and hyperparathyroid stone formers. Vol. 41 B, Purine Metabolism in Man; Ed. by O. Sperling, A. de Vries and J.B. Wyngaarden; Plenum Press, New York-London, 485, 1974

16. - , H. HARD, D. SCHOLZ and R. DECKER: Pancreatic glucagon, ionized, ultrafiltrable and total calcium in serum following intramuscular injektion of pentagastrin. Acta Hepato-Gastroenterologica 21, 62, 1974

17. ULBRICH, D.: Dissertation, Erlangen, in Vorbereitung

18. BETTIFORA, H., R. EISENSTEIN, G.H. LANIG and P. Mc Creary: The kidney in experimental magnesium deprivation. A morphologic and biochemical study. Am. J. Pathol. 48, 421, 1966

19. GITELMAN, H.J., S. KUKOJ and L.G. WELT: The influence of the parathyroid glands on the hypercalcemia of experimental magnesium depletion of the rat. J. Clin. Invest. 47, 118, 1968

20. OKUDA, T., A. GROLLMAN: Action of neutral red on the secretion of glucagon and glucose metabolism. Endocrinology 78, 195, 1966

21. AGUILAR-PARADA, E., A.M. EISENTRAUT and R.H. UNGER: Plasma glucagon secretion in normal and diabetic subjects. Am. J. Med. Sci. 257, 514, 1969

22. WEIR, G., C.R.C. TURNER and D.B. MARTIN: Glucagon radioimmunoassay using antiserum 30 K: interference by plasma. Horm. Metab. Res. 5, 241, 1973

23. VALVERSE, J., M.L. VILLANUEVA, J. LOZANO and J. MARCO: Presence of glucagon immunoreactivity in the globulin fraction of human plasma ("big plasma glucagon"). J. Clin. Endocr. Metab. 39, 1090, 1974

24. CHEN jr., P.S., T.Y. TORIBARA and H. WARNER: Microdetermination of phosphorus. Analyt. Chem. 28, 1756, 1956

25. SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden. 3.Aufl. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1971

26. Mc LEAN, F.C. and M.R. URIST: Bone, University of Chicago Press, Chicago, p. 64, 1968

27. ANTHONY, L.E. and G.R. FALOONA: Plasma insulin and glucagon levels in protein-malnourished rats. Metab. 32, 303, 1974

28. TANZER, F.S., J.W. KENNEDY III, R.V. TALMAGE: A comparison of the effects of thyrocalcitonin and glucagon on plasma calcium and phosphate. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 133, 500, 1970

29. THOMPSON, J.C., D.R. REEDER, H.H. BUNCHMAN, H.D. BECKER, E.N. BRANDT jr.: Effect of secretin on circulating gastrin. Ann. Surg. 176, 384, 1972

30. PENG, T.C.: Protective effect of thyrocalcitonin against nephrocalcinosis induced by parathyroid hormone im rats. North Carolina 27514; USA, 1970

31. RAVSSIGUIER, J. and P. LARVOR: Magnesium deficiency in the rat: Inhibition of kidney calcification by dietary calcium IRCS Int. Res. Comm. Sys. May 1973

32. JAMAGUCHI, M., J. TAKEI, T. JAMAMOTO: Effect of Thyrocalcitonin on calcium concentration in liver of intact and thyroparathyreoidectomized rats. Science 2-2-1, Oshika, Shizuoka, 420 Japan, 1971

33. AUGUSTYN, J.M., F.D. ZIEGLER: Endogenous cyclic adenosine monophosphate in tissues of rabbits fed an atherogenic diet. Science 187, 449, 1975

LEBENSLAUF

Am 26. Februar 1948 wurde ich, Bernhard Viehbeck, in Winhöring, Kreis Altötting/Obb. geboren. Meine Eltern sind: Ludwig Viehbeck, Elektromeister, und seine Ehefrau Maria, geb. Reicherzer. Ich bekenne mich zur röm.-katholischen Religion.

Von 1954 - 1960 besuchte ich die Volksschule in Winhöring und anschließend das Humanistische Gymnasium in Burghausen/Obb. bis zur Reifeprüfung im Juni 1969.

Im Wintersemester 1969/70 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität Erlangen-Nürnberg. Ich bestand am 6. August 1970 die naturwissenschaftliche und am 16. März 1972 die ärztliche Vorprüfung.

Das klinische Studium an der Universität Erlangen-Nürnberg beendete ich am 8. Juli 1975 mit der ärztlichen Prüfung.

Verheiratet bin ich seit dem 31.10.1972 mit der Lehrerin Marlies Schmalbruch.

Erlangen, im August 1975

Bernhard Viehbeck

Copy-Center 2000
852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197